

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

corr. GB 2 158 440

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3521303 A1

⑤ Int. Cl. 4:
C07D 471/04
C 07 D 403/06
C 07 D 295/04
A 61 K 31/44

②1 Aktenzeichen: P 35 21 303.5
②2 Anmeldetag: 13. 6. 85
④3 Offenlegungstag: 31. 10. 85

Behördeneigentum

DE 3521303 A1

Mit Einverständnis des Anmelders offengelegte Anmeldung gemäß § 31 Abs. 2 Ziffer 1 PatG

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
22.01.85 GB 8501542

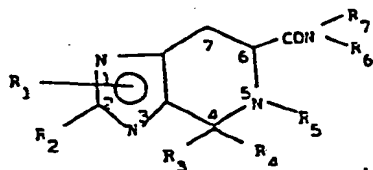
⑦1 Anmelder:
Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Mailand/Milano, IT

⑦4 Vertreter:
Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing.
Dr.rer.nat.; Lahn, W., Dipl.-Ing.; Fuchsle, K.,
Dipl.-Ing.; Hansen, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Brauns, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Görg, K.,
Dipl.-Ing.; Kohlmann, K., Dipl.-Ing., Pat.-Anw.; Nette,
A., Rechtsanwalt., 8000 München

⑦2 Erfinder:
Scarponi, Ugo, Arese, Mailand/Milano, IT; Cimaschi,
Roberto; Castiglione, Roberto de; Verini, Antonietta,
Mailand/Milano, IT

⑤4 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridinderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten

4,5,6,7-Tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridinderivate der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin die Reste R₁ bis R₇ die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben. Die neuen Verbindungen haben Antivirus-Eigenschaften. Es werden Arzneimittel, welche die neuen Verbindungen enthalten, beschrieben, sowie auch Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen.

DE 3521303 A1

HOFFMANN · EITLE & PARTNER

PATENT- UND RECHTSANWÄLTE

3521303

PATENTANWÄLTE DIPL.-ING. W. EITLE · DR. RER. NAT. K. HOFFMANN · DIPL.-ING. W. LEHN
DIPL.-ING. K. FUCHSLE · DR. RER. NAT. B. HANSEN · DR. RER. NAT. H.-A. BRAUNS · DIPL.-ING. K. GORG
DIPL.-ING. K. KOHLMANN · RECHTSANWALT A. NETTE

42 166 o/wa

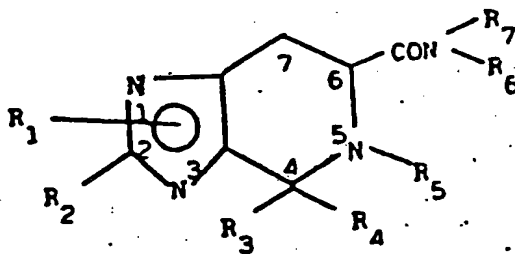
- 1 -

FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MAILAND / ITALIEN

4,5,6,7-Tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridinderivate, Ver-
fahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche
diese enthalten

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridinderivat der
allgemeinen Formel (I)



(I)

worin bedeuten:

- 5 R_1 , gebunden an das Stickstoffatom in der 1- oder 3-Stellung, ein Wasserstoffatom, eine geradlinige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkenylgruppe oder eine Benzylgruppe, die gewünschtenfalls durch einen oder zwei Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus (a) C_{1-4} -Alkoxy, (b) C_{1-4} -Alkylthio, (c) Fluor, (d) Chlor, (e) Brom, (f) Trifluormethyl, (g) Nitro und (h) Methylendioxy;
- 10 R_2 , R_3 und R_4 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine lineare oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkenylgruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine Phenyl- oder Benzylgruppe, die gewünschtenfalls durch einen oder zwei Substituenten substituiert
- 15 ist, ausgewählt aus (a) bis (h) gemäss der vorhergehenden Definition, oder wobei R_3 und R_4 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen C_{3-7} -Ring bilden,
- 20 R_6 und R_7 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine geradlinige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkenylgruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine Phenyl- oder Benzylgruppe, die gewünschtenfalls substituiert ist durch einen oder zwei Sub-
- 25 stituenten, ausgewählt aus (a) bis (h) gemäss der obigen Definition; eine Adamantyl- oder Adamantanmethylgruppe oder worin R_6 und R_7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen heterocyclischen
- 30 Ring bilden, der einen oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O und NR_2 , enthalten kann, worin

R_2 die obige Bedeutung hat, und

R_5 eine Gruppe der Formel $\overset{\text{O}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}-R_2$, $\overset{\text{O}}{\text{C}}-OR_2$, R_2 oder $\text{-C-NH-}R_6$ darstellt, worin R_2 die vorher angegebene

5 Bedeutung hat aber keine Phenylgruppe bedeutet, wenn R_5 gleich R_2 ist und Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

10 sowie pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder
15 eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek-Butyl- oder Isobutylgruppe bedeuten;

R_3 und R_4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek-Butyl-, Isobutyl-, Phenylgruppe (gewünschtenfalls in para-Stellung substituiert durch eine Methoxy- oder Nitrogruppe) oder
20 zusammen einen Cyclohexan- oder Cyclopentanring bedeuten;

25 R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek-Butyl-, Isobutyl-, Benzyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe (gewünschtenfalls in para-Stellung substituiert durch eine Methoxy- oder Nitrogruppe), Benzoyl-, Butyryl-,
30 Acetyl-, Propionyl-, Allyloxycarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Methylaminocarbonyl-,

Ethylaminocarbonyl-, Propylaminocarbonyl-, Methylaminothiocarbonyl-, Ethylaminothiocarbonyl- oder Propylaminothiocarbonylgruppe bedeuten; und

- 5 R_6 und R_7 unabhängig voneinander Adamantyl, Adamantylmethyl, Wasserstoff, Phenyl (gewünschtenfalls durch Fluor, Methoxy oder Trifluormethyl substituiert) bedeuten oder zusammen einen Piperazinring bilden, der substituiert ist durch Phenyl, p-Methoxyphenyl oder p-Chlorophenyl oder einen Morpholinoring bilden.
- 10
3. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R_1 und R_2 Wasserstoff bedeuten, einer der Reste R_3 und R_4 Ethyl oder Wasserstoff und der andere Wasserstoff bedeuten, R_5 Wasserstoff, Methyl, unsubstituiertes Benzyl oder Benzyloxycarbonyl bedeuten und einer der Reste R_6 und R_7 Adamantyl, Adamantanmethyl, unsubstituiertes Phenyl oder Wasserstoff bedeuten und
- 15
- 20 der andere Rest Wasserstoff bedeutet oder R_6 und R_7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Piperazinoring bilden, der substituiert ist durch Phenyl, p-Methoxyphenyl oder p-Chlorophenyl.
- 25
4. Verbindung gemäss Anspruch 1, gemäss den Beispielen 2 bis 12.
5. Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäss Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon für die Verwendung bei der
- 30

3521303

13.05.83

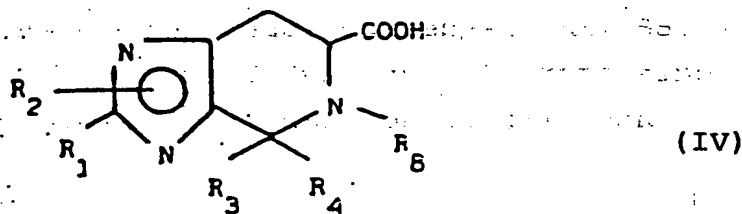
- 5 -

Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

6. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines Salzes davon, gemäss Anspruch 5, als Antivirumittel.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) oder ein reaktives Derivat davon

15



20

25

worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R_6 eine geradlinige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkenylgruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine Benzylgruppe, die gewünschtenfalls durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus (a) bis (h) gemäss Anspruch 1, substituiert ist, oder eine Gruppe der Formel $-\text{COR}_2$

bedeuten, worin R_2 die vorher angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)

30



umsetzt, worin R_6 und R_7 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, unter Ausbildung einer Verbindung der Formel (I), in welcher R_5 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkenylgruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine Benzylgruppe, die gewünschtenfalls durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus (a) bis (h) gemäss der Definition in Anspruch 1, oder eine Gruppe der Formel $-\text{COR}_2$ bedeutet;

10



dass man gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel (I), worin R_5 entweder eine Benzylgruppe bedeutet, die gewünschtenfalls durch eine p-Nitro- oder p-Methoxygruppe substituiert ist, oder eine Gruppe der Formel $-\text{COR}_2$ bedeutet, in eine

15



Verbindung der Formel (I) überführt, in welcher R_5 ein Wasserstoffatom, eine Gruppe der Formel $-\text{COR}_2$ oder $-\text{C}-\text{NHR}_2$ bedeutet, worin Y die in Anspruch

20



1 angegebene Bedeutung hat und R_2 die vorher angegebene Bedeutung hat, indem man die Schutzgruppe entfernt und anschliessend gewünschtenfalls mit einer Verbindung der Formel $R_2\text{COX}$ oder $\text{Y}=\text{C}=\text{N}-\text{R}_2$ umsetzt, worin R_2 und Y die vorher angegebenen Bedeutungen haben und X ein Halogenatom bedeutet; und gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel (I), die auf diese Weise erhalten wurde, in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz überführt.

25

30

3521303

13.06.85

- 7 -

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der
Formel (I) gemäss Anspruch 1 oder eines pharmazeu-
tisch annehmbaren Säureadditionssalzes davon, da-
durch g e k e n n z e i c h n e t , dass man das
5 Verfahren gemäss den Beispielen 2 bis 12 durch-
führt.
9. Arzneimittel, enthaltend als aktiven Bestandteil
eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäss
10 Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares
Säureadditionssalz davon, zusammen mit einem phar-
mazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungs-
mittel.
- 15
- 20
- 25
- 30

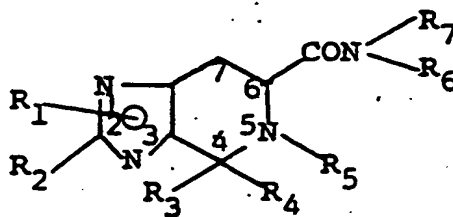
FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MAILAND / ITALIEN

4,5,6,7-Tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridinderivate, Ver-
fahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche
diese enthalten

Die Erfindung betrifft 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridinderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten.

- 5 Erfindungsgemäss werden 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-
[4,5-c]pyridinderivate der allgemeinen Formel (I) zur
Verfügung gestellt

10



(I)

worin bedeuten:

- 5 R_1 , gebunden an das Stickstoffatom in der 1- oder 3-Stellung, ein Wasserstoffatom, eine geradlinige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkenylgruppe oder eine Benzylgruppe, die gewünschtenfalls durch einen oder zwei Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus (a) C_{1-4} -Alkoxy, (b) C_{1-4} -Alkylthio, (c) Fluor, (d) Chlor, (e) Brom, (f) Trifluormethyl, (g) Nitro und (h) Methylendioxy;
- 10 R_2 , R_3 und R_4 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine lineare oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkenylgruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine Phenyl- oder Benzylgruppe, die gewünschtenfalls
- 15 ist, ausgewählt aus (a) bis (h) gemäss der vorhergehenden Definition, oder wobei R_3 und R_4 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen C_{3-7} -Ring bilden,
- 20 R_6 und R_7 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine geradlinige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkenylgruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine Phenyl- oder Benzylgruppe, die gewünschtenfalls substituiert ist durch einen oder zwei Sub-
- 25 stituenten, ausgewählt aus (a) bis (h) gemäss der obigen Definition; eine Adamantyl- oder Adamantanmethylgruppe oder worin R_6 und R_7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen heterocyclischen
- 30 Ring bilden, der einen oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O und NR_2 , enthalten kann, worin

R_2 die obige Bedeutung hat, und

R_5 eine Gruppe der Formel $\overset{\text{O}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}-R_2$, $\overset{\text{O}}{\text{C}}-OR_2$, R_2 oder $\text{-C-NH-}R_6$ darstellt, worin R_2 die vorher angegebene

5

ne Bedeutung hat aber keine Phenylgruppe bedeutet, wenn R_5 gleich R_2 ist und Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

- 10 sowie pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon.

- 15 Die Konfiguration des Kohlenstoffatoms in der 4- und 6-Stellung (siehe Formel (I)) ist unabhängig R oder S, so dass die Stereochemie des Endproduktes (I) RR, SS, RS oder SR sein kann oder das Endprodukt (I) kann eine Mischung von Diastereoisomeren oder von racemischen Gemischen sein.

- 20 Vorzugsweise bedeuten R_1 und R_2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek-Butyl- oder Isobutylgruppe;

- 25 R_3 und R_4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek-Butyl-, Isobutyl-, Phenylgruppe (gewünschtenfalls in p-Stellung substituiert durch eine Methoxy- oder Nitrogruppe) oder zusammen einen Cyclohexan- oder
30 Cyclopentanring;

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek-Butyl-, Isobutyl-, Benzyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe (gewünschtenfalls in p-Stellung substituiert durch eine Methoxy- oder Nitrogruppe), Benzoyl-, Butyryl-, Acetyl-, Propionyl-, Allyloxycarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Propylaminocarbonyl-, Methylaminothiocarbonyl-, Ethylaminothiocarbonyl oder Propylaminothiocarbonylgruppe; und

R_6 und R_7 bedeuten unabhängig voneinander Adamantyl, Adamantanmethyl, Wasserstoff, Phenyl (gewünschtenfalls durch Fluor, Methoxy oder Trifluormethyl substituiert) oder zusammen einen Piperazinring, der durch Phenyl, p-Methoxyphenyl oder p-Chlorphenyl substituiert ist, oder einen Morpholinoring.

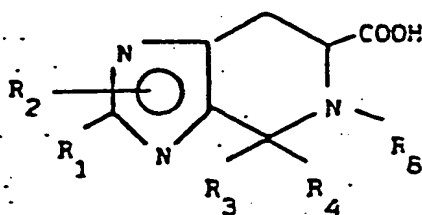
Noch bevorzugter bedeuten R_1 und R_2 Wasserstoff, einer der Reste R_3 und R_4 bedeutet Ethyl oder Wasserstoff und der andere der Reste Wasserstoff, R_5 bedeutet Wasserstoff, Methyl, unsubstituiertes Benzyl oder Benzyloxycarbonyl und einer der Reste R_6 und R_7 bedeutet Adamantyl, Adamantanmethyl, unsubstituiertes Phenyl oder Wasserstoff und der andere bedeutet Wasserstoff, oder R_6 und R_7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Piperazinoring, der durch Phenyl, p-Methoxyphenyl oder p-Chlorophenyl substituiert ist.

30

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines phar-

5 pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes davon und
 das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man
 eine Verbindung der Formel (IV) oder ein reaktives De-
 rivat davon, wie einem reaktiven Ester, gewünschten-
 falls durch Umsetzung mit einem Aktivierungsmittel in
situ erzeugt,

10

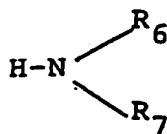


(IV)

15 worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die in Anspruch 1 angege-
 benen Bedeutungen haben und R_8 eine geradlinige
 oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkenylgruppe,
 eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine Benzylgruppe, die
 gewünschtenfalls durch einen oder zwei Substituen-
 20 ten, ausgewählt aus (a) bis (h) gemäss Anspruch 1,
 substituiert ist, oder eine Gruppe der Formel $-\text{COR}_2$
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

bedeuten, worin R_2 die vorher angegebene Bedeutung
 hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

25 (V)



(V)

30

umsetzt, worin R_6 und R_7 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, unter Ausbildung einer Verbindung der Formel (I), in welcher R_5 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkenylgruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine Benzylgruppe, die gewünschtenfalls durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus (a) bis (h) gemäss der Definition in Anspruch 1, oder eine Gruppe der Formel $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{OR}_2$ bedeutet;

dass man gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel (I), worin R_5 entweder eine Benzylgruppe bedeutet, die gewünschtenfalls durch eine p-Nitro- oder p-Methoxygruppe substituiert ist, oder eine Gruppe der Formel $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{OR}_2$ bedeutet, in eine

Verbindung der Formel (I) überführt, in welcher R_5 ein Wasserstoffatom, eine Gruppe der Formel $-\overset{\text{Y}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}\text{OR}_2$ oder $-\overset{\text{Y}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}\text{NHR}_2$ bedeutet, worin Y die in Anspruch

1 angegebene Bedeutung hat und R_2 die vorher angegebene Bedeutung hat, indem man die Schutzgruppe entfernt und anschliessend gewünschtenfalls mit einer Verbindung der Formel $R_2\text{COX}$ oder $\text{Y}=\text{C}=\text{N}-\text{R}_2$ umsetzt, worin R_2 und Y die vorher angegebenen Bedeutungen haben und X ein Halogenatom bedeutet;

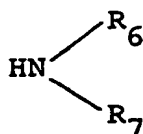
vorzugsweise Chlor, Brom oder Jod; worauf man dann gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz überführt.

Verfahren zur Herstellung einer Amidbindung sind dem Fachmann bekannt und können angewendet werden, um die gewünschten Amide (I) aus Verbindungen der Formeln (IV) und (V) zu erhalten (siehe z.B. Y.S. Klausner und
5 M. Bodansky in Synthesis 1972, 453; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/II, S. 1, 1974).

Beispielsweise kann die Säure (IV) in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise wasserfreiem
10 Dimethylformamid, in einer inerten Atmosphäre gelöst werden und mit einer kleinen Überschussmenge eines Carbonyldiimidazols, im allgemeinen innerhalb eines Temperaturbereiches von 25 bis 100°C, behandelt werden, bis die Entwicklung von Kohlendioxid aufhört, worauf
15 die Imidazolid-Bildung vollständig ist.

Nach dem Behandeln des Reaktionsgemisches mit einer geeigneten Verbindung

20



(V)

im allgemeinen bei Raumtemperatur, kann man das Amid
25 (I) durch übliche Aufarbeitung isolieren.

Alternativ kann man eine Aktivierung der Carbonsäure (IV) dadurch erzielen, dass man sie in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise wasserfreiem Dime-
30 thylformamid oder Diglyme, auflöst und eine stöchiometrische Menge von Dicyclohexylcarbodiimid und 1-Hydroxy-

benzotriazol und eine katalytische Menge von 4-Dimethylaminopyridin zugibt.

Nach Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung mit
5 einer Aminoverbindung



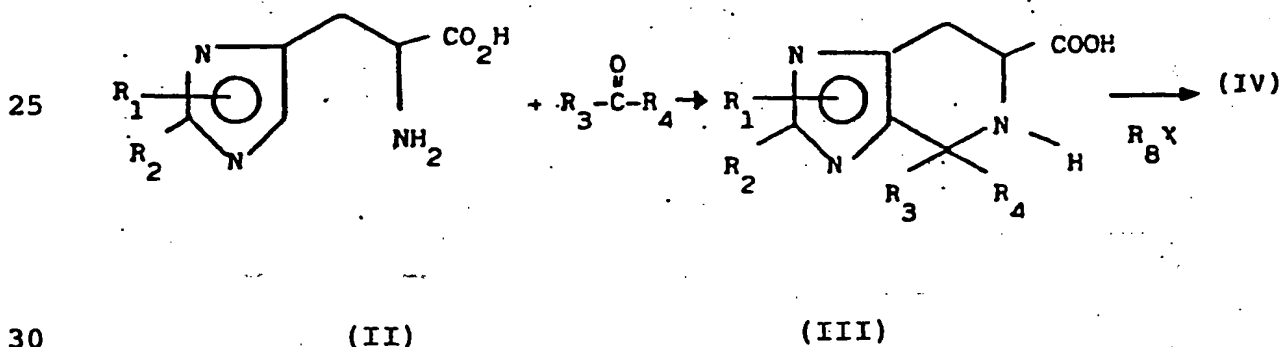
10

behandelt, worauf man das Produkt (I) dann durch übliche Aufarbeitung isolieren kann.

In anderen Fällen kann man die Methyl- oder Ethylester
15 der Säure (IV) in einem Autoklaven mit methanolischen oder ethanolischen Lösungen der Verbindungen (V) behandeln. Nach 1- bis 3-tägigem Erhitzen auf 50 bis 100°C kann das Amid (I) chromatografisch oder durch Kristallisation gereinigt werden.

20

Die Verbindungen der Formel (IV) kann man nach dem folgenden Syntheseweg erhalten:



30

worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_8 und X die vorher angegebenen Bedeutungen haben.

Die Umwandlung der Verbindung (II) in eine Verbindung
5 (III) wird in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, n-Butanol, in Gegenwart von wässrigem Alkali, gewöhnlich unter Rückflusstemperatur der Mischung, durchgeführt.

10 Wenn R_8 eine Benzylgruppe bedeutet, kann man die Verbindung der Formel (IV) auch durch Umsetzen von N-Benzylhystidin, das gewünschtenfalls substituiert sein kann, mit einer geeigneten Carbonylverbindung der Formel $R_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-R_4$ der vorher genannten Art herstellen. Be-

15 deutet R_8 eine Alkyl-, Alkenyl- oder Cycloalkylgruppe, dann kann man die Verbindung der Formel (IV) alternativ auch gemäss T. Vitali et al, Gazz. Chim. Ital. 94, 296 (1964) herstellen.

20 Die erfindungsgemässen Verbindungen sind für die Behandlung des menschlichen und tierischen Körpers geeignet. Sie haben eine Antivirusaktivität und können gegen RNA-Viren beim Menschen und bei anderen Säugern
25 verwendet werden. Zu diesem Zweck werden sie in orale Dosierungsformen, wie Tabletten, Kapseln und dergleichen, formuliert.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammen-
30 setzungen, welche als aktiven Bestandteil eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein pharmazeutisch

annehmbares Säureadditionssalz davon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel enthalten.

- 5 Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit den üblichen Trägern oder Verdünnungsmitteln verabreicht werden, z.B. mit Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose, Pectin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragacanth, Methylcellulose, Na-
- 10 triumcarboxymethylcellulose, niedrigschmelzendem Wachs, Kakaobutter und dergleichen, verabreicht werden. Geschmacksmittel, löslichmachende Mittel, Gleitmittel, Suspensionsmittel, Bindemittel, Tablettenzerfallsmittel und dergleichen können angewendet werden. Die
- 15 Verbindungen können mit oder ohne andere Träger eingekapselt werden. In allen Fällen soll die Menge des aktiven Bestandteils in den Zusammensetzung, ob diese fest oder flüssig sind, wenigstens ausreichen, um bei einer oralen Verabreichung Antivirusaktivität aufzu-
- 20 weisen. Die Verbindungen können auch parenteral injiziert werden und zu diesem Zweck werden sie als sterile Lösungen angewendet, die andere Lösungsbestandteile enthalten, z.B. Kochsalz oder Glucose, um diese isotonisch einzustellen. Typischerweise wird eine Dosis von
- 25 100 bis 2.000 mg einer erfindungsgemässen Verbindung pro Tag einem Patienten bei der Behandlung verabreicht.

- Die Antivirusaktivität der erfindungsgemässen Verbindungen wird durch das nachfolgend näher beschriebene
- 30 Standardverfahren demonstriert. Die Antivirusaktivität der Verbindungen (I) wurde sowohl in in vitro- als auch

in vivo-Versuchen festgestellt.

In vitro-Versuche wurden durchgeführt mit Monoschichten von Hep#2-Zellen, die mit Herpes-Simplex-Virus
5 infiziert wurden, mit BHK 21-Zellen, die mit Influenza-
virus infiziert wurden und mit Hundenierenzellen, die
mit infektiösem Kaninchenhäpatitisvirus (Adenovirus)
infiziert wurden, und zwar gemäss dem Hermann's Papier-
scheiben-Versuch auf einem mit Agar versehenem Medium.
10 Die Antivirussaktivität wurde bestimmt, nachdem man ent-
weder mit Neutral-Rot oder mit Tetrazolium gefärbt
hatte, durch Feststellung der Schutzzonen, d.h. der
Flächen, die frei von Lysis-Plaques waren. Der Aktivi-
tätsindex (A.I.) wurde durch den Quotienten: Aktivitäts-
15 Randsaum-Durchmesser/Cytotoxizitäts-Randsaum-Durchmesser
bestimmt. Darüber hinaus wurden humane amniotische
Zellen, die mit Rhinovirus infiziert waren, mit einer
abgestuften Verdünnung der vorliegenden Verbindungen
in einem wässrigen Medium behandelt; die Antivirus-
20 aktivität wurde bewertet durch mikroskopische Beobach-
tung des abnehmenden cytophatischen Effektes im Ver-
gleich zu der unbehandelten infizierten Kontrolle.

Der A.I. wurde als Quotient: Konzentration, welche
25 zwei Kreuztoxizitätswirkungen (tox. 50 %) ergibt/Mini-
malkonzentration, welche eine Antivirussaktivität (MIC)
ergibt, bestimmt. Die Ergebnisse für einige der erfin-
dungsgemässen Verbindungen werden in Tabelle 1, Spalte
1, gezeigt.

30

Bei den in vitro-Untersuchungen wurde die Cytotoxizität

als Konzentration des Arzneimittels bestimmt, die eine 50 %-ige Verminderung des Zellwachstums ergab (T-C.I.D.₅₀) und die Aktivität bezüglich der infektiösen Virusproduktion wurde bestimmt als die Dosis, welche den Virustiter in einem zellularen Cryolysat um 50 % vermindert (I.V.I.D.₅₀). Die Ergebnisse werden in Tabelle 1, Spalten 2 und 1, gezeigt.

Die ungefähre akute Toxizität (LD₅₀) der erfindungsgemässen Verbindungen wurde an Mäusen bestimmt durch eine einmalige orale Verabreichung in ansteigenden Dosen, wobei man die Messungen am 7. Tag nach der Behandlung vornahm. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1, Spalte 3, gezeigt.

Verbindungen, die eine niedrige akute Toxizität hatten und die die in dem in vitro-Test gezeigte Aktivität aufwiesen, wurden weiter in in vivo-Tests untersucht und zwar hinsichtlich der Wirkung auf experimentell mit Influenzavirus infizierten Mäusen. Es ist bekannt, dass der intranasal injizierte Influenzavirus bei Mäusen Pneumonia verursacht, deren Schwere von der Grösse des Inokulums abhängt. Hohe Dosen verursachen den Tod und niedrigere Dosen induzieren Lungenläsionen, deren Ausmass durch Bewertung festgestellt werden kann. Die Antivirusaktivität der erfindungsgemässen Verbindungen, die nach den verschiedenen Methoden injiziert wurden, wurde bewertet durch die Abnahme der Läsionen und des Virustiters in den Lungen im Vergleich zu infizierten Kontrollen. Ergebnisse für die aktivste Verbindung (FCE 20028, Tabelle 1, Beispiel 3) bei oraler Verabreichung (p.o.) werden in den Tabellen 2 und 3 gezeigt.

TABELLE 1

In vitro-biologische Aktivität und akute Toxizität von ausgewählten erfindungsgemässen Verbindungen der Formel (I)

Code-zahl	Beispiel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Spalte 1				Spalte 2	Spalte 3
									Mumps simplex virus	Adeno-virus	Influenza	Rhino-virus		
386/1585	12	H	H	H	H	H	H	C ₆ H ₅	<1	2,2	3(10,5)	<1	160	>800
386/1710	11	H	H	H	H	COOCH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂	<1	<1	<1	2(3,2)	10	>200 <400
FCE 20027	10	H	H	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂	<1	<1	6(6,5)	4(7,0)	26-44	>800
FCE 20028	3	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂	<1	1,5(12,5)	>4(12,5)	>2(70,0)	1100	>1400
FCE 2006A	9	H	H	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂	<1	>4(25)	2(50,0)	<1	510	>800
FCE 20435	8	H	H	H	H	COOCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	<1	<1	4(40,0)	<1	100	>800
FCE 21762	7	H	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	<1	<1	<1	4(28,0)	100	>400 <800
FCE 23715	4	H	H	H	H	COOCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	<1	<1	6(2,5)	10(1,25)	12,5	-
Referenzverbindungen:									<1	<1	4(3-5)	<1	20-30	1000
1-Amino-adenanten (Symmetrel (R))									<1	-	4(10)	2(12,5)	10-72	200
Ribavirin (Virazole (R))									3	-	-	-	510-640	>1000
Inosiplex (Viruxen (R))									2	<1	4(100)	<1	-	-

(1) in Klammern I.V.I.D.50 (µg/ml)

(2) ausgedrückt in µg/ml

(3) mg/kg p.o. bei der Maus

3521303

13.08.85

- 21 -

TABELLE 2

Antiviralaktivität von FCE 20028 an der Maus bei experimentell infiziertem Influenzavirus (% Schutz von Lungenläsionen)

Behandlung			Virusstamm		
keine Behandl.	Zeit (Tag)	mg/kg p.o.	APR8	A ₁ FM ₁	A ₂ W ₂₉
1	+1	200	37	44	67
		100	47	37	23
		50	66	34	nb
1	+2	200	33	26	39
		100	36	29	41
		50	32	26	nb
5	+0→ +4	100	25	37	nb
REFERENZVERBINDUNGEN:					
Ribavirin (Virazole ^R)					
1	+1	100	27	nb	50
		50	41	nb	nb
		25	50	nb	33
Inosiplex (Viruxan ^R)					
2	+1	400	nb	22	nb
2	+2	400	nb	26	nb

nb = nicht bestimmt

TABELLE 3

Antiviralaktivität von FCE 20028 bei Mäusen, die experimentell mit Influenzavirus infiziert wurden (APR8-Stamm)

keine Behandl.	Behandlung		% Schutz	
	Zeit (Tag)	mg/kg p.o.	Lungen- läsionen	Lungenvirus- titer
2	+0	100	61	99,6
2	+1	100	58	70
2	+2	100	35	0
REFERENZVERBINDUNG: Inosiplex (Viruxan ^R)				
2	+0	300	52	80
2	+1	300	0	0

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen beschrieben.

5

BEISPIEL 1

5-Benzylloxycarbonyl-6-carboxyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
/4,5-c7pyridin

10

Zu einer eisgekühlten Lösung von 38 g NaOH in 290 ml Wasser wurden nach und nach unter Kühlung und Rühren 100 ml Dioxan und 78 g 6-Carboxy-4,5,6,7-tetrahydroimidazo/4,5-c7pyridin gegeben (siehe T. Vitali und G. Bertaccini, Gazz. Chim. Ital. 94, 296 (1964)).

15

Während eines Zeitraums von 6 Stunden wurden dann 135 ml Benzylchloroformiat tropfenweise zugegeben und der pH-Wert wurde in dem Bereich von 8,5 bis 10,5 gehalten.

20

Nach dem Entfernen des Eisbades liess man das Reaktionsgemisch über Nacht stehen und stellte es dann mit 10 N NaOH stark alkalisch ein. Die wässrige Phase wurde mit zweimal 200 ml Methylenchlorid gewaschen und dann langsam durch tropfenweise Zugabe von 6 N HCl angesäuert.

25

Der erhaltene weisse Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei man 82 g der reinen Titelverbindung (F: 240°C) erhielt.

30

BEISPIEL 2 (386/1707)

5-Benzylloxycarbonyl-6-(4'-phenyl-1'-piperazinocarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin

5

Zu einer Suspension von 3.013 g (10 mmol) 5-Benzylloxycarbonyl-6-carboxyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden unter Rühren 1,78 g (11 mmol) Carbonyldiimidazol gegeben. Nach 45-minütigem Erhitzen auf 100°C wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt. Dazu wurden 1,6 ml N-Phenylpiperazin gegeben und die Lösung wurde über Nacht gerührt und anschliessend zur Trockne eingedampft. Zu dem Rückstand wurden 50 ml Wasser und 50 ml Methylenchlorid gegeben und die wässrige Phase wurde dann wiederholt extrahiert und verworfen und das organische Extrakt wurde getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Der schaumige Rückstand wurde aus Acetonitril umkristallisiert, wobei man 3 g der reinen Titelverbindung (F: 200°C) erhielt.

25 BEISPIEL 3 (FCE 20028)

6-(4'-Phenyl-1'-piperazinocarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin

30 Eine Lösung von 3 g 5-Benzylloxycarbonyl-6-(4'-phenyl-1'-piperazinocarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin in 100 ml Methanol wird unter einem Wasserstoff-

druck von 2 bar bei 50°C 2 Stunden in Gegenwart von
10 % Pd/C (400 mg) hydriert. Der Katalysator wird ab-
filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der
schaumige Rückstand wurde in 40 ml Methanol wiederauf-
5 gelöst und dazu wurden 4,4 ml 5 N Salzsäure in Metha-
nol gegeben und der erhaltene Niederschlag wurde ge-
sammelt, mit Methanol gewaschen und getrocknet, wobei
man die reine Titelverbindung, kristallisiert mit 3
Molen HCl, in einer 75 %-igen Gesamtausbeute mit einem
10 F von 215°C erhielt.

BEISPIEL 4 (FCE 23715)

15

5-Benzylloxycarbonyl-6-adamantylaminocarbonyl-4,5,6,7-
tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin

Eine Mischung von 10 g 5-Benzylloxycarbonyl-6-carboxyl-
20 4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin, 4,9 g Hydroxy-
benzotriazol, 7,5 g Dicyclohexylcarbodiimid, 0,2 g Di-
methylaminopyridin und 100 ml wasserfreiem Dimethyl-
formamid wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Dann wurden 5 g Adamantanamin zugegeben und weitere
25 3 Stunden gerührt und das Reaktionsgemisch wurde dann
3 Stunden stehen gelassen. Der Niederschlag (Dicyclo-
hexylharnstoff) wurde abfiltriert und das Filtrat
wurde zur Trockne eingedampft.

30 Zu dem Rückstand wurden 100 ml Wasser und 2 N HCl ge-
geben und die wässrige Phase wurde wiederholt mit CH₂Cl₂

extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet und zur Trockne eingedampft. Zu dem Rückstand wurden 100 ml Wasser und 2 N NaOH gegeben und die wässrige Phase wurde wiederholt mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus absolutem Ethanol umkristallisiert, wobei man 10 g der reinen Titelverbindung (F: 222°C) erhielt.

10

BEISPIEL 5 (FCE 23727)

5-Benzoyloxycarbonyl-6-adamantylmethylaminocarbonyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin

15

Man arbeitet wie in Beispiel 4, verwendet jedoch 1-Adamantanmethylamin, wobei man die Titelverbindung (F: 216°C) in 40 %-iger Gesamtausbeute erhält.

20

BEISPIEL 6 (FCE 23728)

6-Adamantylmethylaminocarbonyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin

25

Man arbeitet wie in Beispiel 3, geht jedoch von 5-Benzoyloxycarbonyl-6-adamantylmethylaminocarbonyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin (Beispiel 5) aus und lässt die letzte Behandlung mit Salzsäure weg. Man

30

3521303

10.05.88

- 27 -

erhält dabei die Titelverbindung (F: 157°C) in 80 %-iger Gesamtausbeute.

5

BEISPIEL 7 (FCE 21762)

4-Ethyl-5-benzyl-6-carboxamido-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo[4,5-c]pyridin

10

Zu einer Lösung von 4,9 g N-Benzylhystidin (siehe V.N. Reinhold, Y. Ishikawa, D.B. Melville, J. Med. Chem. 11, 258 (1968)) in 11 ml Wasser und 88 ml Methanol wurde eine Lösung von 3,2 g NaOH in 11 ml Wasser unter Kühlen und Rühren gegeben. Dazu wurden tropfenweise 4,5 ml Propionaldehyd gegeben und die Mischung wurde über Nacht rückflussbehandelt. Dann wurden 4,5 ml Propionaldehyd und 3,2 g NaOH zugegeben und die Mischung wurde weiter rückflussbehandelt, bis man durch TLC (Merck Silicagel 20 60 F₂₅₄ TLC-Platten unter Verwendung von Chloroform/Methanol/30 %-iger wässriger Ammoniak 65:45:20 als Eluiersystem und Pauly's Sprühreagens für die Spoterkennung auf Chromatogramm) nachweisbar war. Die Mischung wurde dann mit 2 N HCl angesäuert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser wiederaufgelöst und die Lösung mit Aktivkohle behandelt und dann durch eine Säule mit einem schwach basischen Ionenaustauscher (Amberlite^R IR-45, 100 g, freie Basenform) perlen gelassen. Die Säule wurde mit Wasser, Ethanol, Wasser gewaschen und schliesslich mit 2 N HCl eluiert. Das saure Eluat wurde zur Trockne eingedampft, wobei man

15

25

30

4-Ethyl-5-benzyl-6-carboxyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
/4,5-c7pyridin-dihydrochlorid als weissen Schaum und
durch TLC in reiner Form in 75 %-iger Gesamtausbeute
erhielt. Zu einer Lösung der letzten Verbindung (43 g,
5 120 mmol) in 400 ml Methanol wurde eine Lösung von 80 ml
96 %-iger H_2SO_4 in 400 ml Methanol tropfenweise unter
Rühren und Kühlen auf einem Eis-Salz-Bad gegeben. Die
Lösung wurde mit Chlorwasserstoff gesättigt und dann
auf Raumtemperatur erwärmt und unter Rückfluss behan-
10 delt, bis kein Ausgangsmaterial mehr durch TLC (Merck
Kieselgel F₂₅₄ TLC-Platten unter Verwendung von Toluol/
Ethanol/35 %-iges wässriges Methylamin 6:3:1 als Eluier-
system und Pauly's Sprühreagens für Spoterkennung auf
einem Chromatogramm) nachweisbar war. Die Lösung wurde
15 gekühlt und in eine heftig gerührte Mischung von 10 %-
igem wässrigen Na_2CO_3 , gestossenem Eis und Chloroform
eingegossen. Die organische Schicht wurde abgetrennt
und die wässrige Phase wurde gründlich mit Chloroform
extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereint,
20 getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man 30 g
4-Ethyl-5-benzyl-6-methoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo/4,5-c7pyridin als farbloses glasiges Öl in
reiner Form durch TLC erhielt. Zu einer Lösung dieser
Verbindung (30 g) in 1 l Methanol wurden 300 ml flüssiger
25 Ammoniak gegeben und die Lösung wurde in einem Auto-
klaven 3 Tage auf 80°C erhitzt und dann gekühlt und im
Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde über einer
Kieselgelsäule (Merck 70-230 Mesh ASTM Kieselgel, 1 kg)
unter Verwendung von Chloroform mit zunehmenden Mengen
30 an Methanol als Eluiermittel chromatografiert. Die
Fraktionen, welche die Titelverbindungen enthielten,

wurden vereint, im Vakuum eingedampft und der schaumige Rückstand wurde in wenig Chloroform (50 ml) aufgenommen. Man erhielt 18 g der reinen Titelverbindung (F: 150°C) als weisse Kristalle.

5

BEISPIEL 8 (FCE 20435)

10 5-Benzoyloxycarbonyl-6-carboxamido-4,5,6,7-tetrahydroimidazo/4,5-c/pyridin

Man arbeitet wie in Beispiel 2, verwendet jedoch flüssigen Ammoniak als Aminoverbindung und erhält die reine
15 Titelverbindung (F: 202-204°C) in 40 %-iger Gesamtausbeute.

20 BEISPIEL 9 (FCE 20068)

5-Methyl-6-(4'-(p-methoxyphenyl)-1'-piperazinocarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo/4,5-c/pyridin

25 Man arbeitet wie in Beispiel 2, geht jedoch von 5-Methyl-6-carboxyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo/4,5-c/pyridin aus und verwendet als Aminoverbindung 4-(p-Methoxyphenyl)-piperazin. Man erhält die reine Titelverbindung (F: 209-
30 211°C) in 45 %-iger Gesamtausbeute.

BEISPIEL 10 (FCE 20027)

5-Methyl-6-/(4'-(p-chlorophenyl)-1'-piperazinocarbonyl)-
4,5,6,7-tetrahydroimidazo/4,5-c7pyridin

5

Man arbeitet wie in Beispiel 9, verwendet jedoch als Amonikomponente 4-(p-Chlorophenyl)-piperazin und erhält dabei die Titelverbindung (F: 223-225°C) in 60 %-iger Gesamtausbeute.

10

BEISPIEL 11 (386/1710)

15 5-Benzyloxycarbonyl-6-/(4'-(p-chlorophenyl)-1'-piperazino-
carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo/4,5-c7pyridin

Man arbeitet wie in Beispiel 2, verwendet jedoch 4-(p-Chlorophenyl)-piperazin als Aminokomponente und erhält dabei die reine Titelverbindung (F 170-172°C) in 60 %-iger Gesamtausbeute.

20

25 BEISPIEL 12 (386/1585)

6-Phenylaminocarbonyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo/4,5-c7-
pyridin

30 Man arbeitet wie in Beispielen 2 und 3, verwendet jedoch Anilin als Aminokomponente und lässt die letzte Behandlung mit Salzsäure weg, wobei man die reine Titelverbindung (F: 120-122°C) in 40 %-iger Gesamtausbeute erhält.